

度から中等度のトランスアミナーゼの上昇も61~83%で見られる。クレアチニンの上昇を見る例もある。

経過中、70~100%で呼吸不全を合併し、人工呼吸器による管理を必要とする例が多い。死因は呼吸不全のほか、腎機能障害、肝機能障害、心不全など多臓器不全が報告されている。発病から4~21日間で死亡する例が多い。

4. 診断基準

2006年6月に本疾患が指定感染症に政令指定されたことと連動し、ヒトのH5N1感染症の診断基準が厚生労働省の新型インフルエンザ専門家会議から提示された¹²⁾(図2)。一方、WHOは2006年8月にH5N1感染症の診断基準を示した¹³⁾(図3)。スクリーニングのためには臨床診

断基準が重要である。

なお、確定診断のためのウイルス学的検査、迅速診断キットの有用性などについては他項に詳しいのでここでは省略する。

5. 抗インフルエンザ薬の有用性

a. ノイラミニダーゼ阻害薬

in vitro の検討ならびにマウスなどを用いた動物実験において、ノイラミニダーゼ阻害薬(オセルタミビル、ザナミビル)はH5N1に有効であると報告されている。

しかし、実際のヒトのH5N1感染症に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は十分評価されていない。2004年以降に報告されたH5N1感染症例では、大部分でオセルタミビルが使用されている。しかし、発病後48時間以降に治療開

図2 厚生労働省専門家会議 インフルエンザ(H5N1)症例定義¹²⁾

<p>(1) 要観察例</p> <p>要観察例とは、フェーズ3 (WHO分類¹¹⁾) の段階において、患者を効率的に発見するため、検疫所および医療機関において、病原体検査を実施する対象者を言う。</p> <p>下記①または②に該当する者であり、かつ、38℃以上の高熱および急性呼吸器症状がある者、または原因不明の肺炎、もしくは原因不明の死亡例。</p> <p>①10日以内にインフルエンザウイルス(H5N1)に感染している、またはその疑いがある鳥(鶏、あひる、七面鳥、うずら等)、若しくは死亡鳥との接触歴*を有する者</p> <p>②10日以内にインフルエンザ(H5N1)患者(疑い例も含む)との接触歴*を有する者</p> <p>*接触歴について具体的な例が示されているが、ここでは省略。</p>
<p>(2) 疑似症患者</p> <p>38℃以上の高熱*および急性呼吸器症状のある者のうち、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。</p> <p>①ウイルス分離・同定によるH5亜型の検出</p> <p>②ウイルス遺伝子検査によるH5亜型の検出</p> <p>#インフルエンザ以外の疾患との鑑別を要する。</p>
<p>(3) 患者(確定例)</p> <p>38℃以上の高熱*および急性呼吸器症状のある者のうち、以下のいずれかの方法によって病原体診断がなされたもの。</p> <p>③ウイルス分離・同定によるH5N1亜型の検出</p> <p>④ウイルス遺伝子検査によるH5N1亜型の検出</p> <p>#インフルエンザ以外の疾患との鑑別を要する。</p>

図3 WHOによるインフルエンザA(H5N1) ウイルスのヒト感染症例の定義¹⁴⁾

調査対象例 (Person under investigation)

H5N1感染の可能性があるために、公衆衛生当局が調査すると決定した者。

H5N1の「疑い例 (Suspected case)」

発熱 $>38^{\circ}\text{C}$ および咳、息切れ、または呼吸困難を伴う、原因不明の急性の下気道症状を呈する者および

次のうちの1つ以上の曝露が発症前の7日以内にあること。

- a. H5N1の疑い例、高度疑い例、または確定例との(1m以内の)密接な接触(ケアをする、会話する、触るなど)
- b. 動物やヒトのH5N1感染が過去1ヶ月の間に疑われるか確認された地域における、家禽、野鳥、またはその死骸、またはそれらの糞により汚染された環境への曝露(触る、屠殺する、羽をむしる、食肉処理する、料理するなど)
- c. 動物やヒトのH5N1感染が過去1ヶ月の間に疑われるか確認された地域における、生または十分調理されていない家禽の肉の消費
- d. 家禽または野鳥以外の、H5N1感染が確定された動物(ネコやブタ等)との密接な接触
- e. H5N1ウイルスを含んでいる疑いのある検体(動物またはヒトからの)を実験室や他の場所で取り扱ったこと

H5N1の「高度疑い例 (Probable case)」(WHOに報告せよ)

高度疑い例定義1.

疑い例の定義を満たすものであり、かつ次のどれかの基準を満たすもの。

- a. 胸部X線像において浸潤像または急性肺炎像があり、かつ呼吸不全の証拠があるもの(低酸素症、重度の頻呼吸)または
- b. 実験室検査によりインフルエンザA感染が確定されているが、検査によるH5N1感染の証拠はまだ完全ではないもの

高度疑い例定義2.

時間的に、空間的に、かつ曝露に関して、H5N1の高度疑い例または確定例への疫学的関連性が考えられ、原因不明の急性呼吸器疾患で死亡しつつあるもの。

H5N1の「確定例 (Confirmed case)」(WHOに報告せよ)

疑い例または高度疑い例症例の定義を満たすものであり、かつWHOがその検査結果を確定的とみなしている、各国の、地域的な、または国際的なインフルエンザ診断施設において、次のいずれかの検査において陽性となった者。

- a. H5N1ウイルスの分離
- b. 2つの異なるPCR検査のターゲット(インフルエンザA型およびH5N1 HA 特異的プライマー)を用いたPCR検査
- c. 急性期の血清(発症から7日以内に採取)と回復期の血清検体を用いた中和試験においてH5N1に対して4倍以上の抗体価の上昇。回復期血清の中和抗体価は1:80以上であること
- d. 発症から14日目以降の一時点で採取された血清検体を用いたH5N1のマイクロ中和法により中和抗体価1:80以上であり、かつ他の血清学的検査によっても陽性(例えばウマ赤血球凝集素抑制試験でHI価1:160以上、H5特異的ウエスタンブロット法で陽性など)

始された例が多く(臨床効果を得るためには発症後48時間以内の開始が推奨されている)、また厳密な無作為化比較試験が行われていないため、その真の有効性は不明である。ザナミビルに関しては使用報告が無いため、その臨床的効果についてはさらに不明である。しかし現時点でH5N1感染症に対し明確に有効性を期待し

うる薬剤はノイラミニダーゼ阻害薬以外に無く、本剤が治療の中心となることに変わりはない。よい治療成績を得るためには、オセルタミビルの投与量を増量するか、投与期間を延長することが必要であるとする提案もある¹⁴⁾。

b. 抗ウイルス薬耐性の問題

アマンタジンをを用いてシーズナルインフルエ

ンザ（現在普通に見られるヒトのインフルエンザ、H3N2, H1N1など）を治療した場合、治療開始後2～5日目には最大30%程度アマンタジン耐性ウイルスが出現する。アダマンタン耐性ウイルスが出現しやすいのは、ウイルス遺伝子の単一の点変異により耐性が付与されるためである。H5N1におけるアダマンタン耐性については、ベトナムとカンボジアから分離されたウイルスはそのほとんど（>95%）がアマンタジン、リマンタジン両者に耐性であったのに対し、インドネシアと中国から分離されたウイルスの耐性率はより低かった（インドネシア6.3%、中国8.9%）と報告されている¹⁵⁾。ベトナム・カンボジアがclade 1、インドネシア・中国がclade 2と呼ばれる遺伝子の類似性を持つ群であることを考えると、耐性パターンとの関連が興味深い。

オセルタミビルについては、シーズンインフルエンザにおいて成人で0.4～1%、小児で4～8%程度で耐性株が検出される。H5N1においても、すでにオセルタミビル耐性株が報告されている。De Jongら¹⁶⁾は、オセルタミビル投与を受けたH5N1感染者8人のうち2人から同薬耐性ウイルスが検出されたと報告した。この2人は咽頭スワブ中のウイルス量が多く、死亡している。Leら¹⁷⁾もベトナムにおけるオセルタミビル耐性ウイルスを報告しているが、このウイルスはザナミビルには感受性であったという。また、エジプトでもオセルタミビル感受性低下株が分離されている¹⁸⁾。近年の検討では、H5N1の分離株によりオセルタミビル感受性にばらつきが見られ¹⁹⁾、今後のサーベイランスが重要と思われる。

c. 抗インフルエンザウイルス薬の治療適応

WHOはH5N1感染者への薬物治療に関するガイドライン²⁰⁾を発表したが、その中で抗インフルエンザウイルス薬の使用に関し、次のように記載している。①H5N1感染の確定診断例あるいは強く疑われる例に対し、可能な限り早くオセルタミビルの投与を開始すること。②上記の患者に対し、ザナミビルを使用してもよい。③ノイラミニダーゼ阻害薬が使用可能ならば、上記の患者に対しアマンタジンを単独で第一選択薬として用いるべきではない。④ノイラミニ

ダーゼ阻害薬が使用できない状況で、ウイルスがアマンタジンに感受性であると判断できる場合には、上記の患者に対してアマンタジンを第一選択としてもよい。⑤ウイルスがアマンタジンに感受性であると判断できる場合には、上記の患者に対してノイラミニダーゼ阻害薬とアマンタジンを併用してもよい。いずれもエビデンスが不十分としながらも、①と③は強い勧告となっている。

d. 抗インフルエンザウイルス薬の予防投与

同ガイドライン²⁰⁾は、抗インフルエンザウイルス薬の予防的使用についても次のように述べている。①高リスク曝露（H5N1患者との家庭内などでの濃厚な接触）があった場合は、7～10日間のオセルタミビル予防投与を推奨。②中等度リスク曝露（H5N1感染動物との濃厚接触、適切な感染対策をしていない状況での患者との濃厚接触など）があった場合は①と同様の予防投与をしてもよい。③低リスク曝露（適切な感染対策のもとでの患者との接触など）の場合は、おそらく予防投与するべきでない。

e. 治療に関する勧告

WHOは2006年の勧告²⁰⁾を補足する形で2007年3月にコメントを発表した²¹⁾。その中ではH5N1の治療に関し次のように記載されている。①これまでの治療の経験から、オセルタミビル治療を早期に開始することでH5N1関連死亡を減少できる可能性が示唆されている。しかしH5N1は（通常のインフルエンザに比べ）ウイルスの複製がより長期に及ぶため、発症後時間が経過してからでもオセルタミビル治療を開始することは正当化される。②これまでも議論されてきたオセルタミビル投与方法の改変すなわち、投与量を倍にする、投与期間を延長する、アマンタジンと併用する、といった問題は、ケースバイケースで特に重症例においては検討する必要がある。③コルチコステロイド治療はこれまでのところ良好な治療成績を認めていない。また、H5N1に対する高用量コルチコステロイド長期投与は、日和見感染を含む重篤な合併症をもたらす。したがって、副腎不全に伴う遅延性ショックが示唆される症例などを除き、コルチコステロイドを習慣的には使用すべきでない。④抗菌薬の予防投与は実施すべきではない。

もし肺炎が見られた場合はエビデンスに基づく市中肺炎治療ガイドラインにしたがって抗菌薬治療を開始する。可能ならば微生物学的検査の結果を踏まえて抗菌薬を選択する。⑤ H5N1に関連しARDSを発症した場合は、エビデンスに基づく敗血症関連ARDSガイドラインにしたがって治療を行う。特に低一回換気量で肺に対して愛護的な人工呼吸管理を行なう。

いずれにせよ、まだ治療法を確立できるほどの症例の検証がなされておらず、今後さらにデータの蓄積が必要である。

6. 感染対策の実際

ヒトのH5N1感染症のほとんどは鳥からヒトへの感染であり、ヒト-ヒト感染は稀にしか見られない。したがって院内感染の危険性は少ないと考えられるが、医療現場では、咽頭ぬぐい液の採取、喀痰吸引、気管内挿管、排泄物の処理など、感染リスクの高い行為が行なわれる。また、H5N1は致死率が非常に高く、ウイルスの性質も変化しつつある。したがってWHOは、H5N1感染患者（疑い患者を含む）を診療する場合は、厳密な感染対策を勧告している²²⁾。勧告の要点を以下に示す。

a. 標準予防策と飛沫予防策の実施

標準予防策と飛沫予防策は、H5N1感染が疑われるか否かに関わらず、急性呼吸器感染症患者の診療をする施設で実施すべき最低レベルの予防策である。これらの対策の中で最も重要なものは、顔面保護（眼、鼻、口）と手指衛生であり、これらの予防策を優先する。

b. 呼吸器衛生／咳エチケット

呼吸器感染症が疑われる患者に対し、①咳やくしゃみをするときはティッシュ等で鼻と口を覆い、適切に廃棄して手を洗うこと、②マスクがあればマスクを着用させること、③気道分泌液に触れた後は手指消毒すること、④他の人から1m以上離れること、を指導する。また、医療従事者はこれらの患者を診療する場合はマスクを着用する。なお、呼吸器衛生／咳エチケットは、本年6月に改訂された米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention)の隔離予防策に関するガイドラインでは標準予防策の中に組み込まれた²³⁾。

c. 患者の早期識別

医療施設では、H5N1の可能性のある患者を早期に識別する方法を確立する必要がある。例えば、重症の急性熱性呼吸器疾患（38℃以上の発熱、咳嗽、呼吸困難等）またはその他説明のつかない重症疾患（脳症や下痢等）患者については、過去2週間以内のH5N1発生源への渡航歴、鳥やH5N1感染者との接触歴を聴取し、H5N1感染の可能性が認められる場合は早急に他の人から離して隔離対策を開始しなければならない。

d. H5N1感染者（疑いを含む）の隔離予防策

患者は可能ならば空気感染予防に配慮した病室に収容し、ドアを閉める。個室が利用不可能な場合は、同疾患の患者を同室で管理することは可能である（cohorting）。医療従事者は標準予防策に加え、接触予防策（手袋・ガウンの着用、患者専用器具の使用等）と飛沫予防策（マスク、ゴーグルかフェイスシールドの着用）を実施する。患者気道由来のエアロゾルが発生する手技（気管内挿管、気管内喀痰吸引、気管支鏡等）を実施する場合はN95以上の高性能マスクを着用する。この際、フィットテストを行なうことが重要である。なお、CDCの鳥インフルエンザ感染対策ガイドライン²⁴⁾はより厳密な空気予防策を推奨している。すなわち患者は1時間に6～12回換気される陰圧個室に収容し、スタッフは患者の部屋に入る段階でN95以上の高性能マスクを着用することが勧告されている。

e. 隔離予防策が必要な期間

以上の感染対策は、患者に感染力がある間は実行しなければならない。すなわち、13歳以上の青少年ならびに成人では、入院時から対策を開始し、解熱後7日間実施、12歳以下の小児では、入院時から対策を開始し、発症後21日間実施する。

7. おわりに

H5N1ヒト感染症の臨床的な諸問題について述べた。なお、迅速診断キットやワクチンに関する部分は本誌特集号の他の項目に詳しく述べられているので省略した。

本感染症の最大の問題点は、今後A/H5N1ウ

ウイルスがヒトへの効率よい感染性を獲得し、パンデミックを引き起こす株に変異することである。鳥インフルエンザウイルスがパンデミック株インフルエンザウイルスに変異し、世界的大流行が始まると、患者数が膨大となり、その臨床像は現在のヒトの鳥インフルエンザ感染症とは異なってくると予想される。また、治療薬、ワクチン、感染対策用器材も不足することが予想される。したがって、パンデミックインフルエンザは鳥インフルエンザとは異なった観点で検討することが必要となるが、それは本稿の主旨では無いので言及しない。今後も H5N1 についての注意深い監視が必要である。

参考文献

- 1) World Health Organization. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP_2005_5Eweb.pdf
- 2) 鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議. 新型インフルエンザ対策行動計画. 2005年12月. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/03.html>
- 3) Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD : Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 4620-4624, 2004
- 4) Shinya K, Ebina M, Shinya Y, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y : Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 440 : 435-436, 2006
- 5) Olofsson S, Kumlin U, Dimock K, Arnberg N : Avian influenza and sialic acid receptors : more than meets the eye? *Lancet Infect Dis* 5 : 184-188, 2005
- 6) 堀本泰介, 河岡義裕 : H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルス—ヒトへの感染の分子機構. *インフルエンザ* 7 : 181-187, 2006
- 7) Hatta M, Gao P, Halfmann P, Kawaoka Y : Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses. *Science* 293 : 1840-1842, 2001
- 8) World Health Organization : Update WHO—confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) infection, 25 November 2003—24 November 2006. *Weekly Epidemiological Record* 82 : 41-48, 2007
- 9) Morens DM, Fauci AS : The 1918 influenza pandemic : insights for the 21st century. *JID* 195 : 1018-1028, 2007
- 10) World health organization : Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>
- 11) Beigel JH, Farrar J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, de Jong MD, Lochindarat S, Tien NTK, Hien NT, Hien TT, Nicoll A, Touch S, Yuen KY : Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 353 : 1374-1385, 2005
- 12) 新型インフルエンザ専門家会議. インフルエンザ (H5N1) に関するガイドライン II 総論 平成18年6月5日. 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/08-06-01.pdf>
- 13) World health organization : WHO case definitions for human infections with influenza A (H5N1) virus 29 August 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/case_definition_2006_08_29/en/index.html
- 14) Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA : Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *JID* 192 : 665-72, 2005
- 15) Cheung C-L, Rayner JM, Smith GJD, Wang P, Naipospos TSP, Zhang J, Yuen KY, Webster RG, Peiris JSM, Guan Y, Chen H : Distribution of amantadine-resistant H5N1 avian influenza variants in Asia. *J Infect Dis* 193 : 1626-1629, 2006
- 16) De Jong MD, Thanh TT, Khanh TH, Hien VM, Smith GJD, Chau NV, Cam BV, Qui PT, Ha DQ, Guan Y, Peiris JSM, Hien TT, Farrar J : Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 353 : 2667-2672, 2005
- 17) Le QM, Kiso M, Someya K, Sakai YT, Nguyen

- TH, Nguyen KHL, Pham ND, Ngyen HH, Yamada S, Muramoto Y, Horimoto T, Takada A, Goto H, Suzuki T, Suzuki Y, Kawaoka Y : Isolation of drug resistant H5N1 virus. *Nature* 437 : 1108. 2005
- 18) Influenza Team, European Centre of Disease Prevention and Control. Avian influenza update : recent outbreaks of H5N1 in poultry worldwide. *Euro Surveill* 2007 Jan 25 : <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070125.asp#2>
 - 19) Rameix-Welti MA, Agou F, Buchy P, Mardy S, Aubin JT, Veron M, Werf S, Naffakh N : Natural variation can significantly alter the sensitivity of influenza A(H5N1) viruses to oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 3809-3815, 2006
 - 20) World health organization : WHO rapid advice guidelines on pharmacological management of humans infected with avian influenza A(H5N1) virus. May 2006. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/pharmamanagement/en/index.html
 - 21) World health organization : Summary of the second WHO consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza A(H5N1) virus. 19-21 March, 2007. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/meeting19_03_2007/en/print.html
 - 22) World health organization : Avian influenza, including influenza A(H5N1), in humans : WHO interim infection control guideline for health care facilities. 10 May 2007. http://www.who.int/csr/resources/publications/AI_Inf_Control_Guide_10May2007.pdf
 - 23) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L : Guideline for isolation precautions : preventing transmission of infectious agents in healthcare settings 2007. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/Isolation2007.pdf>
 - 24) Centers for Disease Control and Prevention : Interim recommendations for infection control in health-care facilities caring for patients with known or suspected avian influenza. <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/pdf/infectcontrol.pdf>

新型インフルエンザ対策—医療機関の立場から

川名明彦¹⁾

〔SUMMARY〕 医療機関では、膨大な数の新型インフルエンザ患者に対応するため、平時からの準備が必要である。本稿では、厚生労働省の指針に基づき、新型インフルエンザ流行に対する医療機関の対応をまとめた。WHOのフェーズ1~2は医療機関にとっては平時と変わらない時期であり、準備を整える時期といえる。フェーズ3はヒトの鳥インフルエンザA(H5N1)感染症を対象とした封じ込めの時期であり、感染症指定医療機関が入院医療の中心となる。フェーズ4以降は、新型インフルエンザ流行の時期であり、特にパンデミックになるとすべての医療機関がかかわって医療体制を支える必要がある。〔臨床検査 52:64-68, 2008〕

〔KEYWORDS〕 新型インフルエンザ, 医療機関, パンデミック

はじめに

新型インフルエンザの出現とその大流行(パンデミック)は様々な分野に大きな被害をもたらすが、特に医療機関への影響は甚大である。膨大な数の患者に対する医療サービスの提供、治療薬の確保、医療スタッフなど人的資源の確保、および感染対策といった諸問題は平時から十分検討しておくかなければならないテーマである。

医療機関へのインパクト

1. 過去のパンデミック

20世紀には、新型インフルエンザパンデミッ

クが3度発生した。このなかで最大のものは1918年(大正7年)、H1N1が登場したときのパンデミック—いわゆる“スペインかぜ”—である。このときは世界で4千万人以上、わが国でも約39万人が死亡したとされている。加地ら¹⁾の調査によると、わが国でスペインかぜの流行が始まったのは1918年8月頃であり、それから数か月をかけて日本列島全域に流行が拡大した。東京で同流行が始まったのは同年10月中旬以降である。われわれの施設の当時のカルテを調査したところ、同年11月から“流行性感冒”による入院が急増し、呼吸器疾患の入院患者数が通常の5倍以上になっていた²⁾。医療機関に突如として過重な負担が発生した様子をうかがうことができる。

2. 予想される被害

新型インフルエンザの流行規模を完全に予想することは困難であるが、わが国の“新型インフルエンザ対策行動計画³⁾”(以下、わが国の行動計画)では、米国疾病管理センター(CDC)の推計モデルを用いて日本の被害を予想している。それによると、全人口の25%が新型インフルエンザに罹患したと想定した場合に医療機関を受診する患者数は、約1,300万人~約2,500万人、入院患者数は約53万人~約200万人、死亡者数は約17万人~約64万人になるという。また、入院患者は一日最大10万1千人に上り、外来患者はさらに膨大な数になると予想される。新型インフルエンザは、第一波、第二波、と流行を繰り返すことが知られており、これらは第一波の予測にすぎない。

1) KAWANA Akihiko 国立国際医療センター国際疾病センター・医長

表1 WHO パンデミックフェーズと日本の新型インフルエンザ対策指針の関係

WHO パンデミックフェーズ ⁴⁾		医療機関対応に関する日本の指針	
		総論	各論
フェーズ1	ヒトにおいては、新たな亜型のインフルエンザウイルスは同定されていない。動物においては、ヒトに感染するおそれのあるインフルエンザウイルスが存在しているが、もしも動物にみられたとしても、ヒトへの感染リスクは小さいと考えられる。	新型インフルエンザ対策行動計画 ⁵⁾	特になし
フェーズ2	ヒトにおいては、新たな亜型のインフルエンザウイルスは同定されていない。しかし、動物において循環している亜型インフルエンザウイルスが、ヒトの発症に対してかなりのリスクを提起する。		
フェーズ3	新しい亜型によるヒト感染(複数も可)がみられるが、ヒト-ヒト感染による拡大はみられない、あるいは非常に稀に、密接な接触者への感染がみられるにとどまる。		インフルエンザ(H5N1)に関するガイドライン—フェーズ3— ⁶⁾
フェーズ4	限られたヒト-ヒト感染が起こり小さなクラスター(単・複)がみられるが、感染拡大は非常に限局しており、ウイルスがヒトに対して十分に適合していないことが示唆される。		新型インフルエンザ対策ガイドライン(フェーズ4以降) ⁶⁾
フェーズ5	より大きなクラスター(単・複)がみられるが、ヒト-ヒト感染は依然限局しており、ウイルスはヒトへの適合を高めているが、まだ完全なヒト-ヒト感染伝播能を獲得していないと思われる。		
フェーズ6	パンデミック期。一般ヒト社会の中で、感染伝播が増加、持続している。		
後パンデミック期	パンデミック間期への回帰		

WHO 分類とわが国の行動計画(表1)

新型インフルエンザ対策の指針として、WHO(世界保健機関)は2005年に“WHO Global Influenza Preparedness Plan(世界インフルエンザ事前対策計画)⁴⁾を公表した。このなかで、パンデミックに至る過程が六つ(後パンデミック期を含めると七つ)のフェーズに分類された。厚生労働省が中心となって策定されたわが国の行動計画³⁾もWHOの計画に準じている。

行動計画が総論であるのに対し、各論ともいえるべきものが厚生労働省の専門家会議による“インフルエンザ(H5N1)に関するガイドライン—フェーズ3—”⁵⁾ならびに“新型インフルエンザ対策ガイドライン(フェーズ4以降)”⁶⁾である。WHOのフェ

ーズ分類と、日本の新型インフルエンザ対策指針との関連を表1に示す。

WHOのフェーズは、ウイルスの微生物学的特徴や疫学的段階によって規定されるため、その分類は医療機関の実務的な取り組みとリンクするとは限らない。そこでわが国のガイドラインの中でも医療機関の対応については、WHO分類に準拠しつつも若干の変更が加えられている。ここでは、厚生労働省専門家会議のガイドライン^{5,6)}にしたがってわが国の医療機関対応計画を示す。

フェーズ1~2

このフェーズは、医療機関にとっては普段と変わらない時期であって、パンデミックに向けて準備を整える時期であるといえる。“パンデミック時に最善の対応ができるか否かは、平常時のイン

フルエンザ流行に適切に対応できる体制を有しているかどうか依存する”といわれる⁷⁾。医療機関は、日頃のインフルエンザ診療を通じインフルエンザ対策を学び、またマニュアルの作成、職員教育、訓練、必要備品の備蓄などを開始する。

フェーズ3⁵⁾

1. 対象は鳥インフルエンザA(H5N1)

現在はこのフェーズに相当する。わが国のガイドラインは鳥インフルエンザA(H5N1)(以下H5N1と略す)対策に焦点を絞っている(ただし、H5N1以外の亜型が新型インフルエンザとして登場する可能性もある)。

現時点でH5N1のヒトへの感染力は弱く、ヒト-ヒト感染はほとんどない。しかし感染した場合の致死率は約60%と非常に高く⁸⁾、ワクチンを含め予防法、治療法は確立していない。また、本ウイルスはヒトへの感染を繰り返すうちにヒトに適応し、感染力が増大してくる可能性がある。したがって、H5N1は厳重に封じ込め、感染拡大を防がなければならない。このため、H5N1は“感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律”における指定感染症として政令指定されており⁹⁾、二類感染症の扱いを準用することになる。すなわち、H5N1感染患者は感染症指定医療機関への入院が勧告される。

2. 医療機関でのH5N1患者の取り扱い

ヒトのH5N1感染症は“要観察例”、“疑似症患者”、ならびに“患者(確定例)”に分けられる。各症例定義についてはここでは触れないので、文献⁹⁾を参照いただきたい。

要観察例を診察した医療機関は、直ちに最寄りの保健所に連絡する。要観察例は、法的には入院勧告等の規制の対象とはならないが、原則として任意入院を勧奨する。入院の際は個室管理とする。疑似症患者および患者(確定例)は、指定感染症として感染症法に基づき症状の軽重にかかわらず入院勧告の対象となる。この際、原則として陰圧病室を有する感染症指定医療機関に移送し、入院させる。

3. H5N1の感染対策

H5N1の感染経路は明確でなく、感染対策に関

する厳密な根拠は存在しない。しかし、本感染症の高い致死率、ワクチンがないこと等を勘案し、H5N1患者(疑似症患者、要観察例を含む)の診療においては、標準予防策・接触予防策・飛沫予防策・空気予防策のすべてを実施することが望ましい。特に、患者との密接な接触や、エアロゾル(水分を含んだ微細な粒子)を生じる可能性のある気管内挿管や気管支鏡検査等が行われている部屋への入室時には、その対策を遵守する。H5N1患者は、気道からのウイルスの排泄期間が長いため、成人については解熱後7日間、小児(12歳以下)については発熱後21日間の隔離が推奨されている¹⁰⁾。

フェーズ4以降(表2)

厚生労働省はこの段階から“新型インフルエンザ”という言葉を用いている。限定されたヒト-ヒト感染の小さな集団(クラスター)がみられる段階(フェーズ4)から、後パンデミック期までが含まれる(表1)。わが国の医療体制プラン⁶⁾はこの期間を“患者数の増加に応じて”五つの段階に分けている(表2)。新型インフルエンザ対策の実施においては、“都道府県・保健所を設置する市または特別区(以下、都道府県等と略す)”が中心となる。症例定義については、実際に新型インフルエンザが出現した段階で改めて設けることとしている。以下に各段階の対応を記す。

1. 第一段階

国外もしくは国内において新型インフルエンザ患者が発生したが、当該都道府県等の範囲内にはまだ確定患者が発生していない段階である。都道府県等は、保健所などに発熱患者から相談を受けられる体制(発熱相談センター)を整備する。新型インフルエンザ患者は病状の程度にかかわらず入院勧告の対象となるため、入院診療を行う医療機関は即応体制をとる。この段階で入院診療を担うのは、感染症指定医療機関(特定、第一種、第二種)ならびに行動計画⁹⁾に基づき都道府県等が病床の確保を要請した医療機関(協力医療機関)である。以上を併せて“感染症指定医療機関等”という。

2. 第二段階

当該都道府県内に新型インフルエンザ確定患者

表2 日本の新型インフルエンザ発生時の医療体制の概要⁹⁾

WHO フェーズ	段階	当該都道府県内 の患者数	入院医療に対応する 医療機関	入院の位置付け	患者振り分け	
フェーズ4 後パンデミック 期までを含む	第一段階	確定例は 未発生	感染症指定医療機関 (受け入れ態勢を整備)	勧告措置 による 隔離入院	発熱相談センター (保健所)	発熱外来
	第二段階	発生(少数)	感染症指定医療機関等 (感染症指定医療機関 と協力医療機関)			
	第三段階	感染症指定医療 機関等の容量を 超過	原則として すべての医療機関	入院勧告 措置解除	軽症者は自宅療養、 重症者は入院	暫時解除
	第四段階	既存の医療機関 の容量を超過	公的研修施設等を転用 し、病床を増設する			
	第五段階	減少に転じる	すべての医療機関 平常への復帰			

が発生し、入院勧告措置に基づいて感染症指定医療機関等で医療が行われる段階である。新型インフルエンザが疑われる患者を診療した場合、医療機関は直ちに最寄りの保健所に相談、患者は感染症指定医療機関等への任意入院を勧奨される。新型インフルエンザウイルス検査が陽性となった場合は、患者は感染症法に基づき原則感染症指定医療機関への入院が勧告される。新型インフルエンザ患者とそれ以外の患者を振り分けるため、都道府県等が“発熱外来”を設置する。

3. 第三段階

新型インフルエンザ患者が増加し、入院勧告による感染拡大防止の効果が得られなくなった場合、または感染症指定医療機関等が満床となった場合、都道府県等は新型インフルエンザ患者の入院勧告を中止する。新型インフルエンザであっても、重症で臨床的に入院が必要と判断される例のみが入院治療の対象となる。この段階以降は、すべての入院医療機関は各々の診療体制に応じて新型インフルエンザ診療を担うこととなる。患者数の増加に伴い、病床等医療資源が不足することが予想されるので、医療機関は待機入院・待機的手術を控えたり在宅医療を推進するなどして病床の確保に努める。

4. 第四段階

入院が必要な新型インフルエンザ患者数が膨大となり、医療機関内の既存の病床だけでは収容しきれなくなる段階である。既存の病床以外にも、

新たに病床を増設することが必要となる。都道府県等は、医療機関以外においても医療を提供できる体制の確保に努めることとされる。具体的には往診医療や、公的研修施設等を用いた医療が提案されている。医療従事者は、自らの施設内だけではなく、地域全体の新型インフルエンザ診療に動員される可能性がある。

5. 第五段階

新型インフルエンザの流行が終息傾向に入った段階である。医療機関は平常の医療サービスが提供できる体制に速やかに復帰しなければならない。同時に各施設では、パンデミックの被害を検証し流行の第二波に備える。職員のうち、一度新型インフルエンザに罹患し回復した者は、免疫を獲得し次の感染において重症化しにくいと考えられるため、流行の第二波以降はより積極的に医療に参画することが期待される。

6. 新型インフルエンザに対する感染対策

フェーズ4ならびに5においては、フェーズ3に準じた厳密な感染対策を適用する。フェーズ6になり、新型インフルエンザの感染伝播が主に市中で起こるようになると、医療機関内でのみ高度な感染対策を行うことがバランスを欠いてくると考えられる。その際の感染対策は、通常期のインフルエンザの感染対策に準じた、飛沫予防策を中心としたものになる可能性が高い。しかしこの段階になっても、感染患者に対し、気管挿管や気管支鏡、喀痰吸引などエアロゾルを発生する手技を

行う場合は、医療従事者に的を絞った高いレベル(N95マスク、ゴーグル等)を適用するのが妥当である¹¹⁾。



おわりに

WHOや国のガイドラインは骨子を示したものであり、具体的に行動に移すためには現場のマニュアルが必要である。特に医療機関にはそれぞれの施設の特異性があるため、最終的には各施設の指針が必要となる。また、マニュアルに従った平時からの訓練が重要である。ワクチンや抗インフルエンザウイルス薬についてはここでは触れなかったが、他項に詳しいので御参照いただきたい。

文 献

- 1) 加地正郎：わが国におけるスペインかぜ。スペインかぜ大流行—歴史に学ぶ。大道学館出版部，pp13-21，2005
- 2) Kawana A, Naka G, Fujikura Y, et al: Spanish influenza in Japanese armed forces, 1918-1920. *Emerging Infect Dis* 13: 590-593, 2007
- 3) 鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議：新型インフルエンザ対策行動計画，2005年12月 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou04/03.html>)
- 4) World Health Organization: WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/GIP_2005_5Eweb.pdf)
- 5) 新型インフルエンザ専門家会議 平成18年6月5日版：インフルエンザ(H5N1)に関するガイドライン—フェーズ3 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou04/08.html>)
- 6) 新型インフルエンザ専門家会議 平成19年3月26日版：新型インフルエンザ対策ガイドライン(フェーズ4以降) (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou04/09.html>)
- 7) 廣田良夫：新しいインフルエンザ。臨床と微生物 33: 323-330, 2006
- 8) World Health Organization: Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/ (H5N1) reported to WHO, 10 September 2007 (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2007_09_10/en/index.html)
- 9) 厚生労働省：インフルエンザ(H5N1)の政令指定について (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekka-kansenshou04/08.html>)
- 10) World Health Organization: Avian influenza, including influenza A (H5N1), in humans: WHO interim infection control guideline for health care facilities. 10 May 2007 (http://www.who.int/csr/resources/publications/AI_Inf_Control_Guide_10May2007.pdf)
- 11) Centers for Disease Control and Prevention: Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings 2007 (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

感染症外来の事件簿

岩田健太郎

◎A5 頁228 2006年
定価3,360円(本体3,200円+税5%)
[ISBN978-4-260-00197-7]

21世紀、世界中で感染症の脅威がなお高まる試練の時代。本邦では大学での「臨床感染症学・抗菌薬学」の空白の弊が指摘されて久しいが、その害は抗菌薬の汎用・濫用に繋がって今日の耐性菌蔓延の状況を生んだ。今こそ正しい知識による改革のとき。本書は外来でよく見られるコモングッズへのアプローチを中心に、プライマリケア現場での感染症外来の診療を縦横に説く実践読本である。